UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947-1948 - N° 129

Étude Statistique de l'Hérédité dans l'Ulcère Gastro-Duodénal

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le samedi 10 Juillet 1948

PAR

Jean RIGALLAUD

Examinateurs de la thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président.*
PISOT, professeur ..... } *Juges.*
DUBARRY, agrégé ..... }
BERGOUIGNAN, agrégé ..... }

BORDEAUX
IMPRIMERIE CENTRALE
14, Rue Saint-Siméon, 14

1948

RIGALLAUD (Jean)

Etude statistique de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodénal. — Bordeaux, Imprimerie centrale, 1948. In-8°, 35 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 129.)

RIGALLAUD (Jean)

Etude statistique de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodénal. — Bordeaux, Imprimerie centrale, 1948. In-8°, 35 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 129.)

RIGALLAUD (Jean)

Etude statistique de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodénal. — Bordeaux, Imprimerie centrale, 1948. In-8°, 35 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 129.)

RIGALLAUD (Jean)

Etude statistique de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodénal. — Bordeaux, Imprimerie centrale, 1948. In-8°, 35 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1947-1948. N° 129.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947-1948 - N° 129

Étude Statistique de l'Hérédité dans l'Ulcère Gastro-Duodénal

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le samedi 10 Juillet 1948

PAR

Jean RIGALLAUD

Examinateurs de la thèse :

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président.*
PISOT, professeur..... .....
DUBARRY, agrégé..... *Juges.*
BERGOUIGNAN, agrégé..... .

BORDEAUX
IMPRIMERIE CENTRALE
14, Rue Saint-Siméon, 14

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — **ASSESSEUR** : M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ CREYX
Clinique chirurgicale et gynécologique	CHARRIER
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Physiologie	N. .
Médecine générale	BROUSTET SARIC DUBARRY J. TRAISSAC BERGOUIGNAN
Chirurgie générale	MASSÉ MAGENDIE POUYANNE LAUMONIER CHAVANNAZ

	MM
Obstétrique	MAHON
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chimie médicale	TAYEAU
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N...
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N...
Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	N...
Puériculture	PÉRY
Zoologie et parasitologie	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	N...

	MM.
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	N...
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
Electro-radiologie	CAILLON

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE

en témoignage de reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DUBARRY

MÉDECIN DES HOPITAUX

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui n'a pas ménagé sa peine pour nous aider.

PROFESSEUR PISOT

PROFESSEUR DE MATHÉMATIQUES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

que nous tenons à remercier de ses conseils précieux.

PROFESSEUR AGRÉGÉ BERGOUIGNAN

MÉDECIN DES HOPITAUX

CROIX DE GUERRE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

PROFESSEUR R. DUPÉRIÉ

DOYEN DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui nous a fait le grand honneur
de présider notre thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.

CHAPITRE PREMIER

MALADIE ULCEREUSE ET STATISTIQUE.

1° Les données du problème.
2° Fréquence des antécédents chez un ulcéreux.
3° Détermination du nombre de paires de facteurs héréditaires.
4° Détermination de n avec d'autres données.
5° Etude statistique sur le sens de l'évolution dans la maladie ulcéreuse.

CHAPITRE II

HUIT OBSERVATIONS D'ULCERE FAMILIAL.

CHAPITRE III

S'AGIT-IL D'UNE TRANSMISSION DE TERRAIN ?

1° Rôle du système nerveux.
2° L'hérédité neuro-endocrinienne.

CHAPITRE IV

L'ULCERE ACQUIS ET L'HEREDITE.

1° Maladies prédisposant à l'ulcère.
2° Influence du mode de vie et du régime.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La question de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodénal est très discutée. Elle a donné lieu à une littérature très dispersée tant à l'étranger qu'en France. A notre connaissance bien peu d'auteurs ont envisagé la question à la lumière des méthodes modernes de calcul statistique et des acquisitions récentes de la génétique.

Quelques articles parus çà et là se bornent à publier des cas de familles ulcéreuses, sans autres commentaires précis. Et l'on pourrait se demander si étant donné la fréquence de la maladie ulcéreuse les cas cités ne correspondent pas purement et simplement à des coïncidences dues au hasard.

D'autre part, dans le cas où cette hérédité pourrait être mise en évidence, nous devions rechercher quel est son support organique. De nombreux travaux nous ont aidés à résoudre ce problème, ou du moins à faire à ce sujet les suppositions les plus probables.

L'intérêt de telles recherches n'est pas purement spéculatif et il peut être utile au clinicien de savoir, si oui ou non il doit systématiquement tenir compte des antécédents ulcéreux d'un malade qui se présente avec un diagnostic d'ulcère douteux, ce qui arrive assez fréquemment malgré le concours de la radiologie. Ainsi la notion d'hérédité pourrait-elle devenir une présomption de plus en faveur de l'ulcère.

De plus la genetique est une branche nouvelle de la médecine et l'essor qu'elle a pris en Amérique et dans d'autres pays étrangers prouve suffisamment les services qu'elle peut rendre.

Enfin des méthodes perfectionnées ont pu montrer que les résultats du calcul statistique correspondent bien à une disposition particulière des gènes sur leur support chromosomique. En France la chose est malheureusement assez négligée voire méprisée, surtout auprès du public pour lequel la seule idée qu'il pourrait y avoir du « mauvais sang » dans la famille entraîne une prise de position délibérément hostile envers les lois de l'hérédité. Aussi à l'occasion d'un certain nombre d'observations nous a-t-il paru intéressant d'étudier ce problème.

ETUDE STATISTIQUE
de l'hérédité dans l'Ulcère Gastro-duodénal

CHAPITRE PREMIER

MALADIE ULCÉREUSE ET STATISTIQUES

1° *Les données du problème.*

Le geneticien qui voudrait se munir de chiffres en vue d'établir les lois de l'hérédité dans la maladie ulcéreuse, en consultant les statistiques données par plusieurs auteurs, serait d'abord embarrassé car ils ne sont pas tous d'accord entre eux. Je ne sais si ce désaccord vient du fait que certains posent avec plus de facilité que d'autres le diagnostic d'ulcère, ou bien de la manière dont ils établissent leurs statistiques, ou bien du fait que la maladie ulcéreuse est plus fréquente dans certains pays.

Ainsi Bernard, un des plus anciens, trouve des antécédents ulcéreux chez un tiers de ses malades.

Pour D'Amado il oscillerait autour de 59,8 %.

Dans l'ensemble les chiffres trouvés se répartissent autour de 30 % sur neuf auteurs différents.

Pour Udaondo les antécédents d'ulcère *vérifiés chirurgicalement* seraient de 6,9 %.

Enfin sur environ 1.000 ulcéreux nous avons trouvé seulement 12 cas de familles ulcéreuses appartenant à la clientèle de M. le Professeur Dubarry. Ce chiffre de douze est d'ailleurs un

chiffre par défaut et de beaucoup, car il ne comprend que des malades vus en consultation et dont le diagnostic a été confirmé radiologiquement.

Nous nous sommes alors demandé quelle pouvait être la proportion des ulcéreux par rapport aux normaux. Pour cela nous avons établi le nombre de cas d'ulcère dans plusieurs services de médecine générale de l'hôpital St-André pendant plusieurs années consécutives.

Ce chiffre est d'environ 3 % d'ulcéreux par rapport aux autres malades hospitalisés pour d'autres maladies.

Ce chiffre est très important à connaître et nous verrons que dans la suite des calculs il cadre assez bien avec les statistiques établies par la majorité des auteurs qui se sont occupés de l'hérédité dans la maladie ulcéreuse.

2° *Fréquence des antécédents chez un ulcéreux.*

Le problème qui se pose à nous est le suivant : Quelle est la probabilité pour qu'un ulcéreux ait au moins un antécédent direct ulcéreux ?

L'ulcère peut être occasionné par plusieurs paires de facteurs héréditaires dont la coïncidence serait nécessaire pour entraîner la maladie. Néanmoins pour simplifier les choses nous supposerons qu'il n'existe qu'une seule paire de facteurs héréditaires et nous désignerons par aa la constitution genotypique d'un ulcéreux, par AA le type normal. aa est supposé redessif.

Les divers genotypes que nous pourrons avoir seront par suite AA, Aa, aa. Soient p_1, p_2, p_3 leurs proportions respectives dans une population donnée.

Un ulcéreux ne peut provenir que des croisements aa × Aa ou aa × aa et les probabilités de telles combinaisons sont p_1 p_2 et p_3

Rapportées au nombre total des probabilités des combinaisons possibles qui sont : Aa × Aa ; Aa × aa ; aa × Aa ; aa × aa, cela nous donne

$$P = \frac{p_2\ p_3 + p_3^2}{\left(p_3 + \frac{p_2}{2}\right)^2}$$

or $p_1 + p_2 + p_3 = 1$. Par suite connaissant p_3 c.a.d. la proportion des ulcéreux aux gens normaux nous pouvons calculer P.

$$P = \sqrt{p_3}\ (2 - \sqrt{p_3})$$

Si p_3 = 1 %; 2 %; 3 %; 4 %; 5 %

P = 19 %; 20 %; 32 %; 36 %; 40 %

Or on démontre que ce résultat est le même quel que soit le nombre de paires de facteurs héréditaires qui interviennent. Je n'exposerai pas ici le détail des calculs assez compliqués que nous avons faits et qui nous ont permis d'y parvenir. La formule générale obtenue reste $P = \sqrt{p}\ (2 - \sqrt{p})$ dans tous les cas.

Ces résultats coïncident à peu près avec les chiffres obtenus par divers auteurs.

Bernard trouve des antécédents chez 1/3 de ces malades = 33 % ce qui correspond à ..... p = 3 %

Pour d'Amato	59 %	ce qui correspond à ..	p = 6 %
— Salsthrom Thor		..	p = 6 %
— Rhuman	48 %	— ..	p = 5 %
— Von Bernhard	33 %	— ..	p = 3 %
— Huber	33 %	— ..	p = 3 %
— Ashner	33 %	— ..	p = 3 %
— Strauss	32 %	— ..	p = 3 %
— Westphal	25 %	— ..	p = 2 %

D'autres auteurs trouvent des chiffres exagérément grands ou petits mais leurs résultats paraissent sujet à caution. La moyenne des chiffres trouvés se répartit autour de 32 % correspondant à p = 3 %. C'est d'ailleurs ce chiffre que nous avons trouvé dans les services hospitaliers de Bordeaux.

Nous avons voulu aller plus loin et voir quelle serait la probabilité, les parents étant sains, de trouver au moins un ulcéreux chez les grands-parents.

Si les parents sont sains ils sont du type Aa — Or Aa ne peut provenir que de AA × Aa, Aa × Aa et Aa × aa dont les probabilités respectives sont : $p_1\ p_2, p_2^2, p_2\ p_3$ en employant les mêmes notations que tout à l'heure.

Par suite la probabilité cherchée est calculée de la même manière

$$\text{et } P' = \frac{p_2\ p_3}{p_2\ p_3 + \frac{1}{2}\ p_2^2 + p_1\ p_2} = \frac{p_3}{1 - \frac{p_2}{2}} = \frac{p_3}{p_3 - \sqrt{p_3} + 1}$$

Si nous prenons $p_3 = 3\%$ $P' = 0{,}035$.

Par suite nous avons 3 chances sur 100 environ de trouver un ulcéreux chez les grands-parents si les parents sont sains.

Nous voyons ainsi combien il serait difficile de mettre l'hérédité de la maladie ulcéreuse en évidence en ne s'adressant qu'aux grands parents.

Les cas d'ulcère chez les grands parents d'un ulcéreux doivent être extrêmement rares. Nous n'avons malheureusement aucune donnée vraiment intéressante à ce sujet.

3° *Détermination du nombre de paires de facteurs héréditaires.*

Si l'hérédité est réelle, l'application des lois de Mendel va peut-être nous donner une indication sur la manière dont elle s'effectue.

Admettons pour celà que la maladie ulcéreuse soit conditionnée par un ensemble de paires de facteurs héréditaires, tels que leur présence simultanée chez un individu prédispose à l'ulcère.

Le seul fait que le nombre des estomacs normaux est plus grand que le nombre des estomacs ulcéreux, nous a conduit à admettre que les caractères héréditaires prédisposant à l'ulcère sont récessifs.

Si AA, BB, CC, etc... sont les caractères normaux et aa, bb, cc, les caractères recessifs et pathologiques, l'association

aa, bb, cc, etc... entraînera l'ulcère tandis que Aa, Bb, Cc ne l'entraînera pas car a est dominé par A, de même pour les autres.

Si un parent recessif et ulcéreux vient à épouser un conjoint sain ce dernier pourra être du type normal AA, BB, CC etc... et les enfants seront indemnes ou bien Aa, Bb, Cc, etc. et les enfants seront ulcéreux dans la proportion donnée par le tableau de segregation c. a. d. un enfant ulcéreux sur deux pour une seule paire de facteurs et $(\frac{1}{2})^n$ si nous considérons n paires de facteurs différents.

Or les cas suivants nous permettent de calculer n. Il s'agit de trois familles qui figurent dans les observations que nous possédons : Dans la première il y a un enfant ulcéreux sur six soit $\frac{1}{6}$, dans la deuxième $\frac{2}{10}$, dans la troisième $\frac{3}{12}$ or la valeur théorique calculée est de $\frac{1}{4}$ si n = 2.

Quelle erreur commettons-nous en prenant n = 2 ?

Faisons intervenir le calcul de X^2.

Soit O la valeur observée,

C la valeur théorique calculée.

$$X^2 = \frac{(O - C)^2}{C}$$

Dans le cas $\frac{1}{5}$ nous avons :

$$O = 2 \text{ et } 8$$
$$C = 2{,}5 \text{ et } 7{,}5$$

Par suite $X^2 = 0{,}13$. Pour n = 2 c. a. d. pour 2 degrés de liberté la table de Fisher nous donne 95 à 90 chances sur 100 pour que notre hypothèse corresponde à la réalité.

De même dans le cas $\frac{1}{6}$; $X^2 = 0{,}21$ ce qui correspond à une probabilité d'environ 90 %.

Enfin dans le cas $\frac{3}{12} = \frac{1}{4}$; $X^2 = 0$, par suite l'accord entre la théorie et les faits observés est ici parfait.

Le nombre de paires de facteurs héréditaires qui interviennent dans la maladie ulcéreuse serait donc égal à deux.

4° *Détermination de n avec d'autres données.*

Nous n'avons pas voulu nous contenter de ces procédés pour calculer n et nous nous sommes demandé s'il était vraiment nécessaire d'avoir des antécédents chez un ulcéreux pour mettre en évidence l'existence de plusieurs paires de facteurs héréditaires.

Imaginons que deux heterozygotes (Aa, Bb) viennent à se marier. Quelle proportion d'ulcéreux devrons-nous trouver chez leurs enfants ? Pour une seule paire de facteurs de type Aa chez les parents nous aurons évidemment le quart des enfants qui sera ulcéreux.

Si nous introduisons deux facteurs, elle sera de $\frac{1}{16}$

Or nous avons pu étudier 10 familles où les parents sont indemnes et dans lesquelles les enfants sont ulcéreux dans les proportions suivantes :

$$\frac{3}{5}, \frac{2}{3}, \frac{1}{5}, \frac{1}{3}, \frac{1}{4}, \frac{1}{6}, \frac{1}{7}, \frac{1}{6}, \frac{1}{3}, \frac{1}{5}.$$

Il est évident que nous ne pouvons considérer que les familles dans lesquelles il y a au moins un ulcéreux, ce qui revient à dire que nous avons négligé tous les cas dans lesquels la fréquence était égale à 0. Il faut donc rectifier en retranchant une unité aux deux termes de chaque proportion, ce qui fait :

$$\frac{2}{4}, \frac{1}{2}, \frac{0}{4}, \frac{0}{2}, \frac{0}{3}, \frac{0}{5}, \frac{0}{6}, \frac{0}{5}, \frac{0}{2}, \frac{0}{4}.$$

La somme des numérateurs rapportée à la somme des dénominateurs nous donne la proportion réelle d'ulcéreux que nous devons trouver chez les frères et sœurs, si les parents sont indemnes, soit $\frac{3}{37}$ peu différent de $\frac{1}{16}$. Par suite, le nombre n de facteurs héréditaires est encore égal à deux, bien que nous ayons pris des données totalement différentes de l'exemple précédent. Il est inutile d'insister sur l'extrême simplicité du procédé.

5° *Etude statistique sur le sens de l'évolution de la maladie ulcéreuse.*

Nous n'envisagerons ici qu'une seule paire de facteurs héréditaires afin de simplifier les calculs, les résultats obtenus avec deux facteurs étant identiques.

Le problème que nous voulons résoudre est le suivant : Etant donné une certaine proportion d'ulcéreux parmi une population donnée, cette proportion va-t-elle tendre à augmenter ou à diminuer avec le temps ?

Soient comme précédemment p_1, p_2, p_3 les proportions respectives des génotypes AA, Aa, aa dans une population. Conservons les mêmes notations que précédemment, et soient p'_1, p'_2, p'_3 les proportions de AA, Aa, aa en deuxième génération. Alors :

$$p'_1 = p_1^2 + \frac{1}{2} p_1 p_2 + \frac{1}{4} p_2^2 = (p_1 + \frac{p_2}{2})^2$$

$$\text{De même : } p'_2 = 2(p_1 + \frac{p_2}{2})(p_3 + \frac{p_2}{2})$$

$$p'_3 = (p_3 + \frac{p_2}{2})^2$$

Le même calcul nous donne les proportions des divers génotypes en troisième génération, soit :

$$p''_1 = p'_1 \; ; \; p''_2 = p'_2 \; ; \; p''_3 = p'_3$$

Nous voyons ainsi que les proportions p_1, p_2, p_3 tendent rapidement vers une limite dès la deuxième génération. Par suite, le nombre d'ulcéreux dans une population donnée devrait rester stable.

Or, ce nombre a augmenté depuis la guerre. Il est probable qu'il s'agit là d'un écart exceptionnel, les causes de cet écart étant elles-mêmes exceptionnelles. S'il en était ainsi on devrait observer, lorsque les conditions de vie seront devenues normales, une chute correspondante du nombre des ulcéreux..

Nous étudierons d'ailleurs la nature de ces causes dans un prochain chapitre.

CHAPITRE II

HUIT OBSERVATIONS D'ULCÈRE FAMILIAL

A la suite de ces considérations d'ordre purement statistiques et il faut le dire, un peu théoriques, il paraît logique de rechercher dans les observations de ces malades des caractères communs mettant en évidence une hérédité ulcéreuse familiale.

Les observations que nous possédons à ce sujet sont toutes tirées des dossiers du Professeur agrégé DUBARRY qui nous les a obligeamment communiquées et nous devons préciser que les cas envisagés sont des cas d'ulcères vérifiés, appartenant à sa clientèle. C'est dire qu'il n'y est tenu aucun compte des dires de malades qui gratifient par exemple leur grand-père d'un ulcère, alors qu'il souffrait d'un cancer ou d'une maladie gastrique différente. En agissant ainsi, on se prive peut-être d'un antécédent intéressant, mais les résultats obtenus sont plus certains.

Comment devons-nous classer ces observations ?

Nous pourrions les classer seulement d'après les symptômes majeurs de l'ulcère gastrique ; c'est-à-dire, durée des périodes douloureuses, horaire des douleurs; mais il est évident qu'alors, les ressemblances constatées tiendront davantage à la nature de la maladie qu'à un facteur héréditaire commun.

C'est pour éliminer cette cause d'erreur que nous les avons classées en tenant compte des éléments suivants :

1° L'ulcère a-t-il débuté vers le même âge ?

2° Les sujets d'une même famille présentent-ils le même type de lésions ?

3° L'allure évolutive présente-t-elle des ressemblances ?

CLA..., père, âge 67 ans.	**CLA..., fils, âge 29 ans.**
Début de la maladie : 30 ans environ. **Type de la lésion :** ulcère duodénal typique, non sténosant. Estomac hypersténique, hyperkinétique. **Allure évolutive :** par périodes de 15 jours à 3 mois tous les 3 ou 4 ans.	**Début de la maladie :** il y a 3 mois, après appendicite aiguë non opérée. **Type de la lésion :** estomac hypertonique, hyperkinétique, bref aspect d'estomac ulcéreux mais pas d'image d'ulcère (en dehors de toute poussée). **Allure évolutive :** aucun élément de comparaison.
LA..., père, âge 53 ans.	**LA..., fils, âge 29 ans.**
Début de la maladie : depuis l'âge de 47 ans. **Type de la lésion :** gastrite légère, ulcère duodénal typique, non sténosant. **Allure évolutive :** période de 15 jours par an. Actuellement, tous les 5 ou 6 jours.	**Début de la maladie :** depuis 2 ans. **Type de la lésion :** duodénité errosive, estomac très hyperkinétique, bulbe, gros flou vers son sommet. **Allure évolutive :** crises de 15 jours, de plus en plus rapprochées.
TR..., mère, âge 51 ans.	**TR..., fils, âge 26 ans.**
Début de la maladie : depuis l'âge de 31 ans. **Type de la lésion :** ulcère de la petite courbure, stase abondante, estomac hypotonique et ptose. **Allure évolutive :** période d'un mois tous les quatre mois environ.	**Début de la maladie :** depuis l'âge de 23 ans. **Type de la lésion :** ulcère duodénal typique, avec abondant liquide de stase. **Allure évolutive :** crises subintrantes.

GO..., mère, 60 ans.	GO..., fils, 31 ans.	CL..., fille, 29 ans.
Début de la maladie : à l'âge de 53 ans.	**Début de la maladie** : il y a 2 ans.	**Début de la maladie** : début récent.
Type de la lésion : estomac hyperténique, gros ulcère de la portion verticale, spasme antral.	**Type de la lésion** : ulcère juxta-pylorique, spasme antral.	**Type de la lésion** : bulbe irrégulier, forte présomption d'ulcère duodénal.
	Allure évolutive : environ une à trois semaines par an.	**Allure évolutive** : début trop récent.
Autre signe : constipation opiniâtre.	**Autre signe** : constipation.	**Autre signe** : constipation opiniâtre.

LI..., père, 39 ans.	LI..., fils de Li... père, 12 ans.	LI..., frère du père, 32 ans.
Début de la maladie : 27 ans.	**Début de la maladie** : depuis plusieurs mois.	**Début de la maladie** : à l'âge de 26 ans.
Type de la lésion : petit ulcère bulbaire typique, estomac hyperkinétique.	**Type de la lésion** : ulcère duodénal avec estomac hypertonique.	**Type de la lésion** : ulcère duodénal.
Allure évolutive : 2 crises d'une semaine par an.	**Allure évolutive** : une période tous les deux ou trois jours.	**Allure évolutive** : périodes de 15 jours tous les 3 mois environ.

BI..., père, âge 64 ans.	BI..., fils, âge 37 ans.
Début de la maladie : depuis l'âge de 20 ans.	**Début de la maladie** : depuis l'âge de 14 ans.
Type de la lésion : ulcère duodénal partiellement sténosant avec défilé bulbaire.	**Type de la lésion** : ulcère duodénal sténosant.
Allure évolutive : périodes de 15 jours allant en se rapprochant.	**Allure évolutive** : périodes de 15 jours à trois semaines allant en se rapprochant.

PA..., frère, 62 ans.	PA..., frère, 57 ans.
Début de la maladie : depuis l'âge de 55 ans.	**Début de la maladie** : depuis l'âge de 46 ans.
Type de la lésion : ulcère de la petite courbure.	**Type de la lésion** : ulcère duodénal.
Allure évolutive : périodes de 15 jours par an.	**Allure évolutive** : périodes de deux mois par an environ.
MO..., père, 60 ans.	**MO..., fils, 19 ans.**
Début de la maladie : depuis l'âge de 50 ans.	**Début de la maladie** : depuis l'âge de 12 à 13 ans.
Type de la lésion : ulcère pyloro-bulbaire.	**Type de la lésion** : ulcère duodénal grave.
Allure évolutive : traité médicalement.	**Allure évolutive** : ayant nécessité une gastrectomie à 19 ans

Enfin, citons un cas venu très récemment à notre connaissance :

Mme PI..., ayant subi une gastrectomie et trois de ses enfants dont deux ont dû subir la même opération, le troisième étant actuellement soigné par M. le Professeur Dubarry.

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

Il suffit de jeter un simple coup d'œil sur le tableau précédent pour s'apercevoir que dans la majorité des cas, il n'existe aucun élément de ressemblance qui nous permette d'attribuer à l'ulcère un caractère héréditaire. Dans presque tous les cas, les localisations sont différentes et semblent réparties purement au hasard, même lorsqu'elles coïncident sur un point. Un seul cas, à vrai dire, pourrait être retenu, c'est le cas du père et du fils BI..., qui présentent tous les deux un ulcère duodénal sténosant, dont le début des troubles semble le même, ainsi que l'allure évolutive.

En ce qui concerne l'allure évolutive, nous remarquons le même caprice que dans les deux autres classifications. Nous sommes sur ce point d'accord avec la majorité des auteurs qui

ont traité de la question : il n'y a généralement pas coïncidence des tableaux cliniques dans une famille d'ulcéreux.

APPELMANS et CLAYESOONS citent pourtant chez deux jumeaux de 28 ans, deux cas d'ulcères gastriques parfaitement superposables ayant débuté chez l'un par des douleurs post-prandiales depuis cinq ou six ans, et chez l'autre, par des douleurs une ou deux heures après les repas depuis sept ou huit ans. Ces deux malades furent opérés le même jour.

Dans ce cas, nous voyons que la localisation était la même, si le type des douleurs ne l'était pas. Le début de la maladie remontait approximativement à la même date. Dans un cas semblable, on a évidemment très peu de chance de se tromper en incriminant une hérédité défectueuse.

De même BIENER, en 1921, cite le cas de deux jumeaux univitellins opérés à deux semaines d'intervalle d'un ulcère duodénal.

De tels faits possèdent une importance capitale pour affirmer que l'hérédité dans la maladie ulcéreuse est une réalité. Il est en effet évident que deux individus possédant le même stock chromosomique doivent être identiques en tous points, présenter par suite les même tendances pathologiques et que ces dernières doivent se manifester pour tous les deux à la même époque. L'étonnant serait qu'il en fût autrement. Aux mêmes causes, les mêmes effets. Naturellement, ces gémellites doivent être univitellinnes et nous avons vu dans la clientèle de M. le Professeur DUBARRY deux jumeaux bivitellins dont l'un était ulcéreux et l'autre indemne de cette maladie.

CHAPITRE III

S'AGIT-IL D'UNE TRANSMISSION DE TERRAIN?

Si nous entendons par terrain une prédisposition organique à faire un type donné de maladie, nous pouvons nous demander d'abord s'il existe vraiment un terrain ulcéreux, comme il existe un terrain tuberculeux, par exemple.

En parlant de terrain, nous éliminons les éléments de la classification précédente et la localisation exacte de l'ulcère, non plus que son allure évolutive importent peu. Ce qui importe ici, c'est la notion d'une cause commune héréditaire, mais dont les effets peuvent être dissemblables suivant les individus.

Dans la recherche de cette cause, il nous faudra brièvement passer en revue les différentes étiologies qui ont été invoquées au sujet de l'ulcère.

Dans une thèse récente, J.-L. MOREAU énumère les différentes étiologies que l'on peut aujourd'hui envisager.

ROLE DES GLANDES ENDOCRINES

Il est bien entendu que l'action des agents toxiques, ou le rôle que certains font jouer à l'anaphylaxie, sont sans importance dans le cas qui nous occupe. Beaucoup plus intéressante est l'action des glandes endocrines et parmi celles-ci, de l'hypophyse, de la thyroïde, des surrenalles et enfin des glandes sexuelles.

C'est ainsi que l'acidité chlorhydrique diminue sous l'in-

fluence de la rétropituitine, et DOUET, en 1937, a pu édifier ainsi une théorie de l'ulcère gastro-duodénal.

De même, certains auteurs (FRIEDMAN) ont pu provoquer des ulcères chez le chien par l'administration d'extraits thyroïdiens.

Enfin, les travaux de STEWARD et ROGOFF ont étudié l'apparition d'ulcères chez le chat surrenalectomisé.

En ce qui concerne l'ovaire, je crois que son rôle est indéniable puisque la proportion des ulcéreux qui est de 78 % chez l'homme, est seulement de 22 % chez la femme.

Toutefois, certains auteurs, en particulier MANDILLON, pensent que cela tiendrait au fait que la femme fait, en general, moins d'excès que l'homme. Il est fort probable qu'il y a là quelque vérité ; bien que CONSTANTINI et PARADE aient traité avec succès l'ulcère gastro-duodénal par la folliculine qui est l'hormone femelle.

ROLE DU SYSTEME NERVEUX

Le déséquilibre endocrinien n'est plus aujourd'hui considéré comme une chose autonome, mais beaucoup plus comme la conséquence d'un dérèglement du système neuro-végétatif; on connaît d'ailleurs les intéréactions complexes qui lient le système nerveux et le système endocrinien.

Aussi, ne nous étonnons pas de retrouver parmi les causes de l'ulcère, une cause primordiale : le système nerveux vague.

Quelle que soit la portion du trajet de ce nerf que l'on irrite, cette irritation peut provoquer, ainsi que l'ont montré TINEL et ses collaborateurs, l'apparition de lésions hémorragiques au niveau de l'estomac. De même SANO, en injectant dans le tronc du pneumogastrique une substance chimique irritante, provoque la formation d'ulcères gastriques. De plus, l'irritation permanente du nerf empêche la guérison de cet ulcère expérimental. Enfin, CUSHING admet qu'il existe dans le thalamus un centre sympathique dont les lésions provoqueraient des ulcères.

L'HEREDITE ENDOCRINIENNE

Nous pouvons donc, à la lumière des paragraphes précédents, envisager l'ulcère comme provoqué par un déséquilibre neuro-endocrinien. Si ce déséquilibre peut-être, à la rigueur, acquis, il semble démontré aujourd'hui qu'il est surtout héréditaire. Les glandes endocrines commandées par les nerfs végétatifs donnent à notre individualité organique et même psychique, son caractère propre. Il n'est pas jusqu'à notre taille et jusqu'aux proportions des segments de notre corps qui ne soient influencées durant notre croissance par les glandes à sécrétions internes.

A tel point qu'il est souvent facile de classer les individus en types nerphologiques, comme l'ont fait PENDE, SIGAUD et plusieurs autres ; ces types correspondant à peu près à une individualité endocrinienne.

Ainsi TSCHERLING a trouvé une forte proportion d'ulcéreux parmi les longilignes présentant parfois une dystrophie génitale.

SHOENBERG et STOERK incriminent également les petits signes de lymphatisme chez une forte proportion d'ulcéreux. On a cité des cas de coïncidence d'ulcère gastrique et de maladie de Basedow.

Certes, tous les ulcéreux ne sont pas des longilignes ou des lymphatiques ou des hyperthyroïdiens ; mais ces constatations prouvent qu'il faut tenir compte de plusieurs facteurs héréditaires et notamment de l'hérédité nerveuse. Beaucoup d'ulcéreux sont des vagotoniques et c'est là, en particulier, l'opinion de la majorité des auteurs. Or, nous avons vu, dans un paragraphe précédent, le rôle fondamental du pneumogastrique dans la production expérimentale des ulcères gastriques. L'irritation permanente du nerf entraînant la formation de l'ulcère et l'entretenant. Il est donc probable que chez l'ulcéreux, c'est un mécanisme semblable qui se produit. Souvent, en effet, les troubles gastriques remontent très loin dans l'enfance. Ce sont des mala-

des qui ont toujours eu l'estomac délicat jusqu'au jour où les crises ulcéreuses apparaissent avec leur symptomatologie caractéristique qui incite à consulter. Cette apparition des crises ne se fait pas en général avant vingt ans, mais l'intervalle de leur plus grande fréquence se situe entre trente et cinquante ans ; c'est-à-dire à l'âge adulte. Nous ignorons encore pourquoi, mais on pourrait supposer qu'avec l'âge, la prédominance du nerf vague s'affirme, ce qui fait dire « qu'on s'assagit avec l'âge » (?).

Une autre hypothèse serait qu'une longue irritation du nerf vague est parfois nécessaire pour entraîner l'ulcère. Ce dernier étant en somme la réponse à un certain nombre de sommations remontant très loin dans l'enfance.

D'ailleurs, la maladie ulcéreuse n'est pas si rare dans l'enfance qu'on pouvait le penser autrefois. Les perfectionnements apportés au diagnostic de l'ulcère ont permis au Docteur Pierre RUMEAU de rapporter dans une thèse douze observations personnelles dans la seconde enfance. Enfin, un article de cet auteur, récemment paru dans le journal de médecine de Bordeaux, dit notamment que l'interrogatoire de nombreux ulcéreux adultes permet de faire remonter le début de leurs troubles digestifs, à caractères plus ou moins ulcéreux, à l'enfance.

Tout ceci semble bien confirmer notre point de vue que si hérédité il y a, il s'agit davantage d'une prédisposition héréditaire morbide se manifestant souvent dès l'enfance, due à un déséquilibre neuro-végétatif et hormonal que de la transmission d'une affection exactement localisée, survenant à la même période de la vie chez les descendants et présentant la même allure évolutive.

Nous verrons plus loin que cette manière de voir n'est pas du tout en opposition avec les résultats fournis par le calcul statistique.

CHAPITRE IV

L'ULCÈRE ACQUIS ET L'HÉRÉDITÉ

Si le terrain héréditaire paraît favoriser l'ulcère, nous devons nous demander s'il est absolument nécessaire et suffisant à sa production dans tous les cas. Autrement dit, à côté de la maladie ulcéreuse, n'existe-t-il pas un ulcère syndrome relevant d'étiologies autres que l'hérédité ?

MALADIES PREDISPOSANT A L'ULCERE

J.-L. MOREAU a étudié, dans une thèse déjà citée, cent quatre-vingts cas d'ulcères gastro-duodénaux, et il en tire cette conclusion que dans 52 % des cas, l'ulcère gastro-duodénal évoluait comme une maladie isolée et parfaitement autonome, et dans 48 % relèverait d'étiologies diverses dont il cite les plus fréquentes : gastrites, gastro-duodénite, duodénum mobile initial, appendicite chronique, colite, cholecystopathies, insuffisance hépatique ou petite hernie douloureuse de la région épigastrique.

Il ajoute également que la syphilis et la tuberculose ne paraissent pas prédisposer à l'ulcère digestif.

INFLUENCE DU MODE DE VIE ET DU REGIME

Il semblerait que d'autres causes que l'hérédité puissent être incriminées et ces causes seraient nombreuses.

L'alcool, le tabac, les mets épicés, une alimentation défectueuse ont été depuis longtemps regardés comme pouvant engendrer l'ulcus à la longue. Il est bien difficile d'avoir une certitude à ce sujet; il faudrait, par exemple, compter le nombre des alcooliques et des fumeurs invétérés, et Dieu sait s'ils sont nombreux, et chercher si la proportion d'ulcéreux trouvés y est plus forte que chez les sobres. D'ailleurs, s'il en était ainsi, l'ulcère familial se rencontrerait presque toujours chez des familles d'alcooliques. La seule lecture des observations que nous possédons nous montre que beaucoup de membres de ces familles sont des gens sobres qui évitent même l'alcool et le tabac qui leur font mal.

Certains ont prétendu de même que si l'ulcère était plus fréquent chez la race espagnole qu'ailleurs — les chiffres cités par UDAONDO en font foi, et sur les dix familles que nous examinons deux sont espagnoles d'origine — cela était dû au fait que l'Espagnol est très amateur d'épices. Une telle affirmation reste à démontrer pour faire la part entre l'hérédité raciale et le régime.

Ceci ne veut pas dire d'ailleurs que le régime soit sans importance. Tout ce qui peut irriter la muqueuse gastrique, contribue à engendrer son ulcération, mais il est probable que cette dernière ne peut se produire qu'à la faveur d'une prédisposition naturelle, capable de l'entretenir. GUTMANN n'a-t-il pas vu l'ulcère duodénal chez deux frères dont l'un habitait en Bretagne et dont l'autre était depuis de longues années marin ? Dans ce cas, la similitude des régimes ne peut être tenue pour responsable. Dans la plupart des familles d'ulcéreux que nous avons vues, le père, le fils, l'oncle vivaient le plus souvent à part, ne mangeaient ps à la même table et cela depuis fort longtemps.

Enfin, ajoutons que si un régime pèche par excès, il peut aussi pécher par défaut. Les carences alimentaires en acides aminés, pourraient peut-être prédisposer à l'ulcère. Ce n'est pas

là l'avis de KAREL-HAFERT qui a montré que l'on ne trouve chez l'ulcéreux aucun déficit dans le métabolisme des acides aminés. Ajoutons que l'on n'admet plus aujourd'hui que l'histidine si fréquemment employée dans la thérapeutique de l'ulcère, agit par son apport en acides aminés dans un organisme carencé. Nous ne voudrions pas terminer ce paragraphe sans signaler que pour beaucoup de médecins l'augmentation considérable du nombre d'ulcéreux, depuis les mesures de rationnement, serait due au régime défectueux des populations et notamment à la carence en certains aliments indispensables. Pour d'autres, au contraire, le facteur émotionnel et comme conséquence, le dérèglement neuro-endocrinien, serait prépondérant. On connaît, depuis PAVLOV, l'influence de la pensée sur le fonctionnement gastrique et il n'est pas interdit de penser que les tracas et les perturbations apportées par la guerre n'ont pas été sans effet sur les estomacs déjà fragiles.

Quoi qu'il en soit, cette augmentation de la maladie ulcéreuse provoquée par la guerre, qu'elle soit due à un régime carencé, lié à un facteur émotionnel ou à d'autres causes que nous ignorons, ne détruit pas l'hypothèse d'une prédisposition héréditaire, laquelle ne ferait que s'aggraver lorsque les conditions extérieures deviendraient mauvaises.

Les chances de faire un ulcère gastrique existeraient en somme à l'état de potentiel héréditaire chez un individu donné, mais pour que la maladie se déclare, il faudrait que des causes extrinsèques à l'hérédité viennent rompre cet équilibre déjà instable. Or, les causes de déséquilibre organique et plus particulièrement neuro-végétatif, sont tellement nombreuses, qu'il s'agisse d'émotions violentes, de maladies ou infections au cours de la vie d'un individu, qu'il est presque fatal que l'ulcère se déclare un jour ou l'autre s'il vit assez longtemps pour les avoir rencontrées.

C'est cette fragilisation vis-à-vis de la maladie ulcéreuse que nous appelons prédisposition.

Aussi, ne nous étonnons pas que le calcul statistique puisse nous donner quelques résultats puisque la maladie ulcéreuse éclatera un jour ou l'autre avec un maximum de fréquence à l'âge adulte, ainsi que le prouvent les statistiques de plusieurs auteurs.

CONCLUSION

En résumé :

Le calcul statistique apporte un argument très favorable à l'hypothèse de l'hérédité dans l'ulcère. S'il en est ainsi, cette hérédité est très probablement due à deux paires de caractères héréditaires récessifs dont la présence simultanée chez un individu entraînerait la maladie ulcéreuse.

L'existence de ces deux paires de facteurs qui ont peu de chances de se rencontrer, expliquerait pourquoi il est fréquent de ne trouver aucun ascendant direct atteint du même mal dans la famille d'un ulcéreux. D'autre part, le support organique de cette hérédité défectueuse pourrait fort bien être le système neuro-endocrinien. Enfin, la fréquence de la maladie ulcéreuse atteignant son maximum à l'âge adulte, on ne pourra très souvent parler que de prédisposition héréditaire jusqu'à ce que la maladie se manifeste avec le concours à la fois de l'âge et de causes déclenchantes extrinsèques à ce facteur héréditaire. Ces causes déclenchantes très diverses : cholecystites, appendicites, gastrites, hépatites, hernie ombilicale, dolichocolon ou colites, agissent peut-être en déréglant un système végétatif héréditairement fragile et à tendance vagotonique.

En somme, il est très utile au clinicien de savoir s'il existe dans la famille d'un ulcéreux d'autres cas d'ulcère; c'est un élément de plus en faveur du diagnostic.

Enfin, nous ignorons si un jour, la génétique ne prendra pas une place prépondérante pour la précréation d'individus résistants aux maladies ; mais, c'est là une question très délicate et très discutée.

BIBLIOGRAPHIE

APPELMANS et CLAYESOONE. — Le rôle de l'hérédité dans l'étiologie de l'ulcère gastro-duodénal. (*Scalpel*, 5 janvier 1935.)

H.-J. D'AMATO. — Valor de la herencia en la ulcera gastro-duodenal.

Bonorino UDAONDO. — Las influencias hereditarias y constitucionale en las ulceras del estomago. (*Prensa Méd. Argent.*, 15 août 1934.)

GUTMANN. — Syndromes douloureux de la région épigastrique. (Doin, Paris, 1934.)

J.-L. MOREAU. — Réflexions sur les ulcères gastro-duodénaux. (Thèse de Bordeaux, 1942.)

MANDILLON, BEAUVIEUX, GOUMAIN. — UGD et hérédité. (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*, de Bordeaux, 22 sept. 1935.)

P. RUMEAU. — Ulcère duodénal et bulbite pseudo-ulcéreuse dans la seconde enfance. (Thèse de Bordeaux, 1944.)

FISHER R.-A. — Statistical methods. (Oliver and Boyd.)
Idem Has Mendel's works been rediscovered ? (*Annals of Science*, april 1936.)

DARMOIS. — Statistique mathématique. (Doin et Cie.)

A. VESSEREAU. — La statistique. (Presses universitaires de France, 1947.)

SALSTHROM THOR. — Les facteurs héréditaires et familiaux dans l'ulcère. (*Archives des maladies de la nutrition*, janvier 1946.)

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Vu et permis d'imprimer.

Bordeaux, le juillet 1948.

Vu, bon à imprimer,

Le Doyen et Président,

R. DUPERIE.

Le Recteur,

A. MARCHAUD.